

PROGRAMME

N° 522

DES PRÉPARATIONS

CHIMIQUES ET PHARMACEUTIQUES

Effectuées dans le laboratoire de l'École supérieure de Pharmacie

DE MONTPELLIER

COMME ÉPREUVE PRATIQUE DES 3^e ET 4^e EXAMENS

et dont la discussion publique aura lieu dans la séance du février 1893

PAR

Gaston ROUVIER

Né à Saint-Georges d'Orques (Hérault)

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1^{re} classe



MONTPELLIER

IMPRIMERIE SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5

1893

PROFESSEURS

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

AGRÉGÉS

Secrétaire: H. GOT (I. P. )
Secrétaire honoraire: F.-J. BLAISE (I. P. ).

NOTA.—L'Ecole de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

PROGRAMME

DES PRÉPARATIONS

CHIMIQUES ET PHARMACEUTIQUES

ACIDE PHOSPHORIQUE MÉDICINAL

Préparation. — Le Codex donne, pour préparer l'acide phosphorique officinal, le procédé suivant :

On prend : Acide azotique officinal. . . . 66 gr.
Eau distillée. 45 gr.
Phosphore rouge. 10 gr.

Introduisez le mélange d'acide azotique et d'eau dans une cornue de verre munie d'une tubulure bouchée à l'émeri. Placez la cornue sur un bain de sable et adaptez-y, en évitant l'emploi des bouchons, un ballon tubulé pour donner passage aux vapeurs non condensées. Divisez, d'autre part, le phosphore en 7 ou 8 petits fragments ; introduisez-les par la tubulure de la cornue et chauffez doucement jusqu'à

ce que l'attaque ait lieu. Modérez le feu si l'action est trop vive. Lorsque le phosphore aura presque totalement disparu, versez dans la cornue le liquide qui a passé dans le ballon-récipient, et procédez à une seconde distillation dont l'effet est de compléter l'action de l'acide azotique et d'amener la transformation totale du phosphore en acide phosphorique. Retirez le liquide de la cornue, concentrez-le dans une capsule de porcelaine jusqu'à consistance de sirop épais, afin de chasser la totalité de l'acide azotique, sans dépasser toutefois la température de 180°. Le produit est enfin étendu d'eau jusqu'à ce que le mélange marque 1,31 au densimètre.

On peut employer sans inconvénient un dispositif plus simple que celui indiqué par le Codex, en se servant d'une cornue et d'un ballon dépourvus l'un et l'autre de tubulure. On peut aussi remplacer le phosphore rouge par le phosphore blanc, en l'attaquant par un acide azotique un peu plus étendu et surveillant avec soin la réaction pour diminuer le feu dans le cas où elle deviendrait trop vive.

La solution d'acide phosphorique ainsi obtenue contient 50 % d'acide phosphorique trihydraté PhO^4H^3 .

Caractères.— Cette solution ne doit pas donner de coloration brune avec une dissolution de sulfate ferreux, ce qui indiquerait que les vapeurs nitreuses n'ont pas été complètement chassées. Étendue d'eau, elle ne doit pas donner de précipité quand on la traite par l'ammoniaque en léger excès.

Usages.— L'acide phosphorique officinal est employé pour faire une limonade phosphorique. On prend 2 gr. d'acide phosphorique officinal, 100 gr. de sirop de sucre et 900 gr. d'eau.

MÉTA-ANTIMONATE DE POTASSE

Le méta-antimoniate acide de potasse, ou biméta-antimoniate, a été préparé par le procédé suivi aux travaux pratiques de l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier.

On mélange intimément 4 parties d'antimoine et 9 parties de nitre. On projette par petites portions ce mélange dans un creuset préalablement porté au rouge, et on maintient à cette température pendant quelque temps. Après refroidissement, on traite par l'eau, qui dissout le nitre en excès, on dessèche le résidu et on le pèse. On le mélange avec la moitié de son poids de carbonate de potasse, et on chauffe ce mélange dans un creuset porté au rouge vif.

Lecomposé ainsi obtenu, appelé quelquefois sel de Frémy, est improprement nommé méta-antimoniate ou biméta-antimoniate de potasse. L'acide dont il dérive $\text{H}^2\text{O}^7\text{H}^4$, par la substitution de 2 atomes de K à 2 atomes d'H, devrait, par analogie avec les acides du phosphore, se nommer acide pyroantimonique.

C'est un composé blanc pulvérulent, difficilement soluble dans l'eau froide, plus facilement soluble dans l'eau chaude. Sa solution est employée comme réactif des sels de soude. Elle donne, avec ces sels, un précipité grenu de méta-antimoniate de soude.

BRUCINE $C^{23}H^{26}Az^2O^4$

La brucine ainsi que la strychnine sont fournies par des végétaux de la tribu des strychnées, famille des loganiacées. Le strychnos, *nux vomica*, ou vomiquier, contient de la strychnine et de la brucine à la fois dans son écorce, connue sous le nom de fausse angusture, et dans ses semences auxquelles on donne le nom de noix vomique. Le strychnos ignatii contient ces alcaloïdes dans ses semences, les fèves de Saint-Ignace.

C'est généralement de la noix vomique que l'on retire la strychnine et la brucine. D'après Fluckiger et Hambury (Histoire des drogues d'origine végétale), la proportion de la brucine qui existe dans la noix vomique a été estimée de façons différentes : 0,12 d'après Merck, 0,5 d'après Uittstein, et 1,01 d'après Mayer.

Préparation.— Le procédé indiqué par le Codex pour préparer la brucine suppose que l'on veut en même temps préparer la strychnine. La brucine reste dans les eaux-mères, d'où on retire les cristaux d'azotate de strychnine.

Soubeiran et Coriol ont indiqué, pour la préparation de la brucine seule, le procédé suivant :

On plonge la noix vomique dans l'eau, et on fait bouillir au moins pendant douze heures. On passe avec expression. Le résidu est introduit dans de nouvelle eau que l'on fait bouillir encore ; on filtre et on prépare une troisième décoc-

tion. On évapore toutes les liqueurs en consistance sirupeuse et on ajoute de l'alcool à 90° jusqu'à ce qu'il cesse de donner un précipité. Par ce moyen, toute la partie mucilagineuse des semences se sépare, et la solution alcoolique retient les igassurates de strychnine et de brucine, avec une partie de la matière colorante et des substances grasses. On jette le dépôt sur un filtre et on le lave au moyen de l'alcool, que l'on ajoute aux premières liqueurs. On distille l'alcool et on termine l'évaporation au bain-marie jusqu'à consistance d'extrait. Cet extrait est redissous dans l'eau froide, laquelle sépare une petite quantité de matière grasse. On chauffe la liqueur et on la décompose par un excès de lait de chaux qui précipite la brucine et la strychnine unies à une certaine quantité de matière colorante. On exprime et on sèche le précipité calcaire; puis on le reprend par l'alcool à 90° bouillant, à deux ou trois reprises. On distille, et l'on a pour résidu une masse composée de strychnine, de brucine, de matière colorante. On verse sur cette masse de l'alcool à 53°, qui dissout la brucine et laisse la strychnine.

La solution alcoolique faible qui a dissous la brucine et la matière colorante est évaporée en consistance de sirop, et on sature ce résidu à l'aide de l'acide sulfurique étendu en laissant un léger excès d'acide. Au bout de deux ou trois jours, le tout est pris en une masse cristalline de sulfate de brucine, accompagnée d'une eau-mère que l'on sépare au moyen de la presse. On redissout le sulfate dans l'eau, on le décolore par le charbon animal et on précipite la brucine par l'ammoniaque. Il est important de préparer le sulfate de brucine à froid. Si l'on chauffe, le sel contracte avec la matière colorante une combinaison dont on peut difficilement l'isoler. La liqueur ammoniacale, dont la brucine s'est séparée, retient une certaine quantité de brucine qu'elle laisse déposer à mesure que l'ammoniaque s'évapore.

Henri a donné, pour la préparation simultanée de la strychnine et de la brucine, un procédé beaucoup plus rapide et qui, légèrement modifié, permet d'obtenir la brucine seule. On épuise la noix vomique par l'alcool, on évapore la solution à consistance de sirop épais, et on ajoute, par kilogramme de noix vomique, 120 centigr. de chaux délayée dans l'eau. Le mélange est séché au bain-marie; on traite cette matière par l'alcool à 53°, qui dissout la brucine et laisse la strychnine. On achève comme dans le procédé de Soubeiran et Coriol. C'est ce procédé que nous avons employé.

Caractères et propriétés. — La brucine cristallise à l'état d'hydrate. Une molécule de brucine prend huit molécules d'eau. Elle possède une saveur amère accompagnée d'une certaine âcreté persistante. A 15°, cet alcaloïde se dissout dans 810 gram. d'eau froide. Il est soluble dans 500 gram. d'eau bouillante. La brucine se dissout plus facilement dans l'alcool; elle est insoluble dans l'éther et les huiles grasses, très peu soluble dans les huiles volatiles. L'alcool amylique dissout la brucine; la benzine et le chloroforme n'en dissolvent que de faibles proportions. Les solutions de brucine dans les véhicules neutres sont lévogyres; le pouvoir rotatoire moléculaire diminue dans les solutions acides. Sous l'influence de l'acide nitrique concentré, elle prend, en se dissolvant, une teinte nacarat qui passe peu à peu au jaune. La liqueur chauffée dégage de l'acide carbonique et des vapeurs d'azotite méthylique. L'analyse du liquide fixe démontre qu'il renferme de l'acide oxalique et une matière azotée cristallisable. Le chlorure d'or détermine dans les sels de brucine la formation d'un précipité coloré en jaune, lequel passe rapidement au brun-chocolat.

Les sels de brucine possèdent une saveur amère; ils cris-

tallisent pour la plupart. Ils ne sont pas précipités par les bicarbonates alcalins après l'addition d'un excès d'acide tartrique.

A ce caractère, qui les distingue des sels de strychnine, il convient d'ajouter l'absence de précipitation par le sulfocyanate de potassium, et enfin la coloration rose que prennent leurs solutions lorsqu'on y verse de l'eau chlorée, phénomène bien différent du dépôt blanc qui se développe dans les sels de strychnine en présence du même réactif.

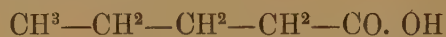
Propriétés physiologiques et usage.—Les propriétés physiologiques de la brucine sont analogues à celles de la strychnine, c'est-à-dire que la brucine appartient à la classe des médicaments tétaniques désignés aussi sous le nom de convulsivants. La brucine peut être employée, comme la strychnine, dans les maladies avec affaiblissement local ou général; paralysies générales et partielles. Au point de vue thérapeutique comme au point de vue toxique, elle est beaucoup moins active que la strychnine. On l'administre à la dose initiale de 0 gr. 02, que l'on peut élever progressivement à celle de 0 gr. 10.

ACIDE VALÉRIANIQUE

On distingue plusieurs acides valérianiques correspondant tous à la formule brute

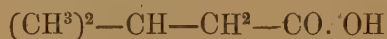


1° L'acide valérianique normal



C'est un liquide bouillant de 184 à 185° sous la pression de 736^{mm}, densité à 0° = 0,957. Un volume se dissout dans 27 volumes d'eau. On peut l'obtenir par l'hydratation du cyanure de butyle normal ou par l'oxydation de l'alcool amylique normal au moyen du bichromate de potasse et de l'acide sulfurique.

2° L'acide isovalérianique



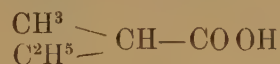
C'est celui qui provient de l'oxydation de l'aldéhyde contenu dans la racine de valériane. On peut l'obtenir par l'oxydation de l'alcool isoamylique ou alcool de fermentation. Il bout à 176° sous une pression de 760^{mm}, densité à 0° = 0,9467. A 20°, une partie d'acide isovalérianique se dissout dans 23,6 parties d'eau.

3° L'acide valérianique, de formule



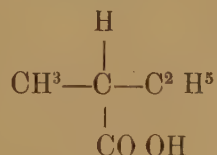
Il se présente sous forme de cristaux réguliers fusibles à 35°5. Il bout à 163°7.

4° L'acide valérianique, de formule



Liquide bouillant à 177°.

5° L'acide valérianique actif obtenu par l'oxydation ménagée de l'alcool amylique actif et dont la constitution doit être représentée par la formule



L'acide valérianique employé en pharmacie pour obtenir les valérianates, et qui est celui dont nous devons nous occuper, se prépare, soit au moyen de la racine de valériane, soit au moyen de l'alcool amylique.

Préparation par la racine de valériane

On prend 50 kilos de racine de valériane sèche et contusée, 6 kilos de lessive des savonniers et une quantité d'eau suffisante pour que la plante baigne dans le liquide. On fait bouillir le mélange pendant deux heures, puis on le laisse exposé à l'air durant un mois, afin de favoriser l'absorption d'oxygène et la production de l'acide valérianique.

Après ce temps, on sature la soude par l'acide sulfurique dilué ; on étend de 250 à 300 litres d'eau et l'on distille. La liqueur distillée, séparée de l'excès d'essence, est saturée par le carbonate de soude et évaporée en consistance sirupeuse.

On introduit ce liquide dans une éprouvette allongée et l'on ajoute assez d'acide sulfurique pour saturer la soude.

Après vingt-quatre heures, on enlève l'acide valérianique qui surnage et on le rectifie par distillation.

Préparation par l'oxydation de l'alcool amylique

Ce procédé est dû à MM. Pierre et Puchot. Le mélange doit être fait dans les proportions suivantes :

3 kil. 5 d'eau, 1 kil. de bichromate de potasse pulvérisé, 1 litre d'alcool amylique, ce qui donne un poids de 825 gr.

On fait arriver très lentement 1400 gr. d'acide sulfurique sur ce mélange, entouré d'eau froide, que l'on renouvelle de temps en temps, de façon à éviter toute élévation de température.

Cette opération doit durer au moins deux heures. Après douze à quinze heures de repos, on sépare la couche huileuse surnageante qui est formée par du valérianate d'amylo.

On purifie ce corps par distillation en recueillant ce qui passe de 175 à 192.

On décompose ce valérianate d'amylo en le faisant tomber en mince filet dans une cornue contenant 400 gr. de potasse à la chaux et 200 gr. d'eau doucement chauffés.

La réaction donne lieu à un assez vif dégagement de chaleur. Quand elle paraît terminée; on chauffe pour distiller l'alcool résultant de la saponification, dont on facilite le départ en versant dans la cornue de 600 à 700 gr. d'eau.

Quand il ne passe plus, à la distillation, que de l'eau pure, on verse le résidu de la cornue, qui est du valérianate de potasse, dans un vase où on peut le sécher.

Ce sel est ensuite décomposé par l'acide sulfurique en em-

ployant 65 parties d'acide étendu de son poids d'eau pour 100 parties de valérianate.

L'acide valérianique mis en liberté est purifié par plusieurs distillations.

Propriétés. — C'est un liquide oléagineux doué d'une odeur forte et pénétrante, offrant beaucoup d'analogie avec celle de la racine de valériane. Il forme deux hydrates, l'un a 2, l'autre a 3 molécules d'eau. Ce dernier se décompose par le seul fait de l'évaporation. L'acide valérianique se combine avec les bases en donnant des sels généralement cristallisables et solubles dans l'eau. Les valérianates possèdent une odeur forte et caractéristique, une saveur douce suivie d'un arrière-goût sucré. Presque tous les acides en séparent l'acide valérianique.

Usages. — Les valérianates peuvent être employés dans les cas où on fait usage des médicaments à base de valériane, c'est-à-dire comme antispasmodiques, et dans le traitement des accidents convulsifs des femmes hystériques. On emploie principalement le valérianate de zinc et le valérianate d'ammoniaque.

ALUN CALCINÉ, $(\text{SO}^4)^3\text{Al}^3, 5\text{SO}^4\text{K}^2$

Le Codex indique, pour la préparation de l'alun calciné, le procédé suivant :

Réduisez l'alun en poudre grossière, et introduisez-le dans un creuset de terre ; posez ce creuset sur un fromage occupant le milieu de la grille d'un fourneau. Placez quelques charbons allumés autour du creuset. Le feu doit être conduit de telle sorte que l'alun se liquéfie dans son eau de cristallisation, et que l'évaporation de celle-ci s'opère lentement et d'une manière continue. Les vapeurs d'eau, en se dégageant, boursoufflent la masse qui s'élève en dehors du vase ; l'opération est terminée quand la vapeur d'eau cesse de se dégager. Si, pendant cette opération, le feu est bien ménagé, l'eau de l'alun est seule éliminée. Le sulfate d'alumine et de potasse peut supporter le rouge naissant sans se décomposer, et il est inutile d'atteindre cette limite de température. Si l'on chauffe trop le sel, une partie de l'alun est détruite, il perd de l'acide sulfurique et laisse de l'alumine insoluble. Une très forte chaleur peut expulser complètement l'acide sulfurique et donner comme résidu une combinaison d'alumine et de potasse.

Propriétés. — L'alun calciné ainsi obtenu se présente sous l'aspect d'un corps blanc friable. Il ne se dissout dans l'eau qu'avec lenteur ; mais laissé au contact de l'eau, il finit par se dissoudre entièrement.

Usages. — L'alun calciné est employé comme caustique.

SACCHARURE DE LICHEN

Les lichens sont des végétaux ayant des affinités à la fois avec les algues et les champignons. On les a divisés en plusieurs groupes.

Les lichens médicinaux, au premier rang desquels il faut placer le lichen d'Islande *Cetraria islandica*, appartiennent au groupe des hyménothalamés.

Le lichen d'Islande est formé d'expansions foliacées, coriaces, rameuses, irrégulières, de couleur jaune ou brun-verdâtre en dessus, plus pâle en dessous.

Les lichens usités en thérapeutique doivent leurs propriétés à un principe, lichénine, analogue à l'amidon et à l'inuline, par l'ensemble de ses caractères chimiques.

Le lichen d'Islande doit en outre des propriétés toniques à une substance amère, l'acide citrarique.

Le saccharure de lichen, que l'on nomme aussi gelée sèche de lichen d'Islande et saccharolé de lichen, se prépare, d'après le Codex, de la manière suivante.

On prend :

Lichen	1000 gram.
Sucre.	1000 —
Eau	Q. S.

On place le lichen dans l'eau et on chauffe jusqu'à l'ébullition. On rejette cette première eau, on lave le lichen à plusieurs reprises dans l'eau froide. On le fait ensuite bouillir dans l'eau pendant une heure, et on passe avec expression

à travers une toile. Après un repos de quelque temps, on décante la liqueur, à laquelle on ajoute le sucre. On évapore au bain-marie en agitant continuellement jusqu'à ce que la matière ait acquis une consistance très ferme. On la divise dans des assiettes et on achève la dessiccation à l'étuve. Le produit, réduit en poudre fine, est conservé dans des flacons bien bouchés.

Usages. — Le saccharure de lichen est commode pour la préparation extemporanée d'une tisane et pour la confection de la gelée du Codex. Les préparations à base de lichen ont été considérées pendant longtemps comme très efficaces dans le traitement des maladies des voies respiratoires et de la phtisie.

On ne leur accorde plus aujourd'hui que des propriétés analeptiques.

OXYMEL SCILLITIQUE

Le bulbe officinal de scille, qui est la base de toutes les préparations scillitiques, est fourni par une plante de la famille des liliacées, la *scilla maritima*, qui croît dans les terrains sablonneux bordant au Midi de l'Europe l'Océan et la Méditerranée.

Ce bulbe est très volumineux et formé d'un axe ou plateau supportant des feuilles qui revêtent la forme de tuniques embrassantes (squames).

Il existe deux variétés de scille, l'une à squames rouges, l'autre à squames blanches. En France, on préfère la première, qui est la scille femelle des anciens.

Les squames de scille contiennent un principe, la scillitine, dont les propriétés alcaloïdiques sont douteuses. Elles contiennent en outre du tannin, une matière colorante jaune et une matière colorante rouge, des principes mucilagineux, de la lévulose, divers sels, des traces d'iode.

Préparation. — Le Codex indique, pour la préparation de l'oxymel scillitique, le procédé suivant :

Prenez: Vinaigre scillitique	500 gr.
Miel blanc	2.000 —

Mélangez et faites chauffer dans une capsule de porcelaine, ou dans une bassine d'argent, jusqu'à ce que le mel-

lite bouillant marque 1,26 au densimètre. Clarifiez, s'il est nécessaire, au papier, par la méthode de Desmarets.

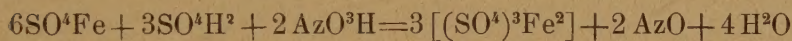
Soubeiran obtient un oxymel scillitique supérieur au précédent par sa limpidité, sa saveur et la durée de sa conservation, en dissolvant 6 parties d'extrait alcoolique de scille dans 50 parties de vinaigre, filtrant et préparant un mellite au moyen de 200 parties de miel.

Usages.— L'oxymel scillitique est prescrit comme expectorant dans les cas où la scille est indiquée. Le vinaigre, dans l'antiquité même, a été considéré comme un des meilleurs excipients de la scille. On lui attribue, sans preuve, la propriété de diminuer l'action irritante de la scille et d'atténuer son influence émétique. Marais a constaté que la scillitine, dissoute dans l'acide acétique, se conserve mieux que lorsqu'elle est pure et que son amertume est moins intense.

SULFATE FERRIQUE $(\text{SO}^4)^3\text{Fe}^2$

La préparation du sulfate ferrique n'est pas indiquée par le Codex. Nous donnerons le procédé de M. Jungfleisch.

On dissout 30 gr. de sulfate de protoxyde de fer dans de l'eau préalablement additionnée de 6 gr. d'acide sulfurique. On verse peu à peu dans le mélange 10 à 12 gr. d'acide azotique. Celui-ci joue le rôle d'agent d'oxydation et donne des vapeurs nitreuses qui se dégagent. L'oxygène transforme le protoxyde de fer en sesquioxyde. Celui-ci, possédant une basicité plus considérable que le protoxyde qui lui a donné naissance, sature non seulement l'acide du sel dont il provient, mais aussi l'acide ajouté. La formule de la réaction est la suivante:



On chauffe d'abord pour activer l'oxydation, ensuite pour évaporer l'eau ainsi que l'acide azotique mis en excès.

Propriétés.— Le sel est obtenu finalement sous la forme d'une masse pulvérulente, blanche ou légèrement jaunâtre. Sous l'action d'une forte chaleur, il se décompose en donnant du colcothar.

Usages.— Le sulfate ferrique n'a pas été utilisé en médecine; mais il sert, directement ou indirectement, à la préparation de quelques médicaments dans lesquels la sapidité spé-

cialle du fer disparaît presque complètement, tels que le pyrophosphate ferrique, le tartrate et le citrate ferrico-potassique et ferrico-ammoniacal. Ces divers composés possèdent les propriétés reconstituantes du fer et sont presque dépourvus de propriétés astringentes. La saveur faible de leurs solutions les rend commodes dans bien des cas.

FIN

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 26 janvier 1893.
le Directeur de l'Ecole,
J.-E. DIACON.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Acide phosphorique médicinal.

Méta-antimoniate de potasse.

Brucine.

Acide valérianique.

Alun calciné.

Saccharose de lichen.

Oxymel scillitique.

Sulfate ferrique.
